

KLINIČKE UPUTE ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNICA OBOLJELIH OD RAKA MATERNICE HRVATSKOGA ONKOLOŠKOG DRUŠTVA I HRVATSKOG DRUŠTVA ZA GINEKOLOGIJU I OPSTETRICIJU HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA TE HRVATSKOGA GINEKOLOŠKOONKOLOŠKOG DRUŠTVA

CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSING, TREATMENT AND MONITORING
OF PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER – CROATIAN ONCOLOGY SOCIETY
AND CROATIAN SOCIETY FOR GYNECOLOGY AND OBSTETRICS
AS CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION UNITS
AND CROATIAN SOCIETY OF GYNECOLOGICAL ONCOLOGY

RUŽICA KARNJUŠ-BEGONJA, EDUARD VRDOLJAK, ANTE ĆORUŠIĆ, HERMAN HALLER,
TIHANA BORASKA JELAVIĆ, VIŠNJA MATKOVIĆ, TOMISLAV STRINIĆ, DUBRAVKO BARIŠIĆ,
SNJEŽANA TOMIĆ, VLASTIMIR KUKURA, MARIJA BAN, RANKA ŠTERN PADOVAN,
SUZANA LIDE ŠKALEC, NENAD BELAJ, MARIO PULJIZ, ANI MIHALJEVIĆ FERARI,
ADEM HAJREDINI, DAMIR BABIĆ, VESNA MAHOVLJIĆ, MARIJA PAJTLER*

Deskriptori: Tumori trupa maternice – dijagnoza, patologija, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Rak trupa maternice javlja se u većini slučajeva u poslijemenopauzalnih žena, a najčešće se očituje ginekološkim krvarenjem. Nakon raka jajnika i vrata maternice treći je uzrok smrti žena od raka spolnog sustava. Dijagnoza se postavlja patohistološkim pregledom kiretmana ili biotata, a definitivni stadij bolesti utvrđuje se analizom uzoraka dobivenih histerektomijom i obostranom salpingoovariektomijom sa zdjeličnom i paraaortalnom limfadenektomijom. U tekstu koji slijedi sadržane su kliničke upute s ciljem standardizacije postupaka i kriterija postavljanja dijagnoze, liječenja i praćenja bolesnica s rakom trupa maternice u Republici Hrvatskoj.

Descriptors: Endometrial neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Uterine cancer occurs mainly in postmenopausal women, usually as vaginal bleeding. Following ovarian and cervical cancer it is the third most common cause of female reproductive system cancer death. Diagnosis is set by analyzing samples obtained via hysterectomy with salpingo-oophorectomy and pelvic / paraaortal lymphadenectomy. The following text presents the clinical guidelines in order to standardize the procedures and criteria for the diagnosis, treatment and monitoring of patients with uterine cancer in the Republic of Croatia.

Liječ Vjesn 2013;135:230–234

Hrvatsko onkološko društvo u suradnji s Hrvatskim društvom za ginekologiju i opstetriciju (stručna društva Hrvatskoga liječničkog zbora) te Hrvatsko ginekološkoonkološko društvo izradilo je smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka maternice. Smjernice su donesene konsenzusom, na temelju izlaganja i prijedloga pojedinih stručnjaka koji su ponajprije raspravljani unutar uže radne skupine, a potom usuglašeni elektroničkim putem unutar veće grupe autora i konačno na simpoziju za urogenitalne tumore. Sve su preporuke razine 2A, osim ako nije izričito drugačije navedeno uz pojedinu preporuku. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta. Ciljevi smjernica jesu standardizacija, izjednačavanje i optimalizacija dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnica oboljelih od raka maternice, što će dovesti do poboljšanja kvalitete zdravstvene zaštite ovih bolesnica.

Inicijalni plan liječenja bolesnica oboljelih od raka maternice mora donijeti multidisciplinarni tim koji se mora sastojati od: ginekologa – užeg specijalista ginekološke onkologije, patologa, radiologa i onkologa, po potrebi urologa i drugih specijalista.

Liječenje može početi i bez sastanka multidisciplinarnog tima, ali samo u hitnim stanjima.

Incidencija

Rak maternice četvrti je po učestalosti rak u žena u Hrvatskoj.¹

* **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (Ružica Karnjuš-Begonja, dr. med.; prof. dr. sc. Herman Haller, dr. med.; Ani Mihaljević Ferari, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.; dr. sc. Tihana Boraska Jelavić, dr. med.; prof. dr. sc. Tomislav Strinić, dr. med.; prof. dr. sc. Snježana Tomić, dr. med.; Marija Ban, dr. med.), **Klinika za ženske bolesti i porode Petrova, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Ante Ćorušić, dr. med.; prim. mr. sc. Višnja Matković, dr. med.; prof. dr. sc. Dubravko Barišić, dr. med.; Suzana Lide Škalec, dr. med.; Adem Hajredini, dr. med.), **Klinička bolnica Merkur, Zagreb** (prof. dr. sc. Vlastimir Kukura, dr. med.), **Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Ranka Štern Padovan, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Damir Babić, dr. med.; prim. dr. sc. Vesna Mahovlić, dr. med.), **Medicinski fakultet u Osijeku, KBC Osijek** (Nenad Belaj, dr. med.; prof. prim. dr. sc. Marija Pajtlar, dr. med.), **Klinika za tumore, KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (dr. sc. Mario Puljiz, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, Centar za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, e-mail: eduard.vrdoljak@st.t-com.hr

Primljeno 28. svibnja 2013., prihvaćeno 30. rujna 2013.

U 2010. g. novodijagnosticiran je kod 649 žena, a gotovo 50% od toga je dijagnosticirano u žena u dobi od 55 do 69 godina.²

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja patohistološkim pregledom uzoraka endometrija.

Zlatni standard u definiranju histološke dijagnoze jest frakcionirana eksplorativna kiretaža, a može se obaviti i biopsija pod kontrolom histeroskopije ili neka od drugih metoda dobivanja uzoraka endometrija pogodnih za histološku analizu.³

Definitivna dijagnoza i procjena stupnja proširenosti bolesti potvrđuje se patohistološkom analizom materijala dobivenog nakon histerektomije, adnektomije i zdjelice i paraaortalne limfadenektomije, osim u slučaju seroznog karcinoma endometrija gdje je uz navedeno potrebno učiniti ispirak peritoneuma, slijepe biopsije peritoneuma zdjelice i gornjeg dijela abdomena i resekciju infrakoličnog dijela omentuma.⁴

Patologija

Endometrioidni karcinom najčešći je epitelni tumor maternice. Nešto rjeđi epitelni tumori jesu svjetlostanični i serozni papilarni karcinom, karcinosarkom i adenokarcinom s pločastom diferencijacijom.⁵

Stromalni/mezenhimalni tumori znatno su rjeđi. Najčešće se radi o leiomiosarkomu, endometralnom i nediferenciranom stromalnom sarkomu.⁵

Definitivni patološki nalaz mora uključivati:

- histološki tip,
- stupanj diferencijacije (gradus) tumora,
- analizu uterusa: lokalizaciju tumora (fundus, odnosno donji uterini segment), veličinu tumora, debljinu zahvaćenosti endometrija (pola ili više od pola debljine – uz napomenu definiranja ukupne debljine stijenke i dubine invazije umilimetrima), definiranje zahvaćenosti seroze maternice te strome i žlijezda cerviksa,
- prisutnost limfovaskularne invazije (LVI),
- broj, lokaciju i status limfnih čvorova,
- peritonealnu citologiju, obvezno u slučaju seroznog papilarnog karcinoma,
- analizu adneksa, zasebno jajovoda i jajnika.⁶

Određivanje stupnja proširenosti bolesti

Najviše se rabi FIGO-klasifikacija (*Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*), tablice 1. i 2.⁷ Trenutačno se rabi klasifikacija objavljena 2009. g. koja različitost svrstava epitelne adenokarcinome i sarkome maternice, uz napomenu da se karcinosarkomi maternice klasificiraju kao epitelni karcinomi.

FIGO-klasifikacija temelji se na kirurškoj i patohistološkoj analizi proširenosti bolesti.

Dijagnostička obrada i procjena stupnja proširenosti bolesti uključuje:

- anamnezu, klinički i ginekološki pregled,
- transvaginalni ultrazvuk,
- kompletna krvna slika, diferencijalna krvna slika, biokemijske pretrage krvi,
- sediment urina,
- kreatininski klirens,
- rendgenogram prsišta,
- CT ili MRI zdjelice i trbuha rade se pri sumnji na lokalno uznapredovali stadij ili diseminaciju bolesti te

Tablica 1. *TNM i FIGO-klasifikacija epitelnih karcinoma maternice*
Table 1. *TNM and FIGO classification of uterine cancer*

TNM	FIGO	Kirurškopatološki nalaz / Surgical – pathology findings
TX		Prisutnost primarnog tumora ne može se procijeniti / Primary tumor cannot be assessed
T0		Nema dokaza postojanja primarnog tumora / No evidence of primary tumor
Tis		Rak in situ / Carcinoma in situ
T1	I	Tumor ograničen na korpus uterusa / Tumor confined to the corpus uteri
T1a	IA	Bez invazije ili s invazijom manjom od polovine debljine miometrija / Tumor limited to endometrium or invades less than one half of the myometrium
T1b	IB	Invazija ≥ polovine debljine miometrija / Tumor invades one half or more of the myometrium
T2	II	Tumor invadira stromu vrata maternice, bez širenja izvan maternice / Tumor invades stromal connective tissue of the cervix but does not extend beyond uterus
T3	III	Lokalni i/ili lokoregionalno prošireni tumor / Local and/or locoregional tumor spread
T3a	IIIA	Tumor invadira serozu trupa maternice i/ili adneksa / Tumor invades serosa and/or adnexa
T3b	IIIB	Tumor se širi na vaginu i/ili na parametrije / Vaginal and/or parametria involvement
NX		Status limfnih čvorova ne može se procijeniti / Regional lymph nodes cannot be assessed
N0		Regionalni limfni čvorovi nisu zahvaćeni / No regional lymph node metastasis
	IIIC	Presadnice u zdjelice i/ili paraaortalne limfne čvorove / Metastases to pelvic and/or para-aortic lymph nodes
N1	IIIC1	Pozitivni zdjelčni limfni čvorovi / Positive pelvic lymph nodes
N2	IIIC2	Pozitivni paraaortalni limfni čvorovi ± pozitivni zdjelčni limfni čvorovi / Positive para-aortic lymph nodes ± positive pelvic lymph nodes
	IV	Tumor invadira sluznicu mjehura i/ili crijeva, s postojanjem udaljenih presadnica ili bez njih / Tumor invades bladder mucosa and/or bowel, with or without distant metastases
T4	IVA	Tumor invadira sluznicu mjehura i/ili crijeva / Tumor invades bladder mucosa and/or bowel
M0		Nema udaljenih presadnica / No distant metastasis
M1	IVB	Udaljene presadnice, uključujući intraabdominalne presadnice i/ili ingvinalne limfne čvorove / Distant metastases including intraabdominal and/or inguinal lymph node metastases

koj svjetlostaničnih i seroznih papilarnih tumora već u ograničenom stadiju zbog njihove agresivne prirode.

PET/CT nije u rutinskoj primjeni, već samo iznimno u slučaju nejasnog nalaza prvih pretraga (CT ili MR) za utvrđivanje proširenosti bolesti,

Kod sumnje na proširenost raka endometrija na vrat maternice potrebno je napraviti biopsiju vrata maternice i/ili MRI zdjelice kako bi se razlikovao primarni rak vrata maternice od raka maternice stadija II,

CT prsišta radi se u slučaju pozitivnog rendgenograma prsišta.

Liječenje endometrioidnog raka maternice

Osnova liječenja je kirurško liječenje.

Kirurški se zahvat sastoji od histerektomije s bilateralnom salpingoovarektomijom (TAH BSO) te kirurškog stupnjevanja proširenosti bolesti koje uključuje disekciju zdjelčnih i paraaortalnih limfnih čvorova te inspekciju i pal-

Tablica 2. *TNM i FIGO-klasifikacija sarkoma maternice*
Table 2. *TNM and FIGO classification of uterine sarcoma*

TNM	FIGO	Definicija / Definition
TX		Prisutnost primarnog tumora ne može se procijeniti / Primary tumor cannot be assessed
T0		Nema dokaza postojanja primarnog tumora / No evidence of primary tumor
T1	I	Tumor ograničen na korpus uterusa / Tumor confined to the uterus
T1a	IA	Tumor ≤5 cm u najvećoj mjeri / Tumor ≤5 cm in largest dimension
T1b	IB	Tumor >5 cm u najvećoj mjeri / Tumor >5 cm in largest dimension
T2	II	Tumor se širi izvan maternice, ali unutar zdjelice / Tumor extends beyond the uterus within the pelvis
T2a	IIA	Tumor zahvaća adneksa / Tumor involves adnexa
T2b	IIB	Tumor zahvaća druga tkiva zdjelice / Tumor involves other pelvic tissues
T3	III	Tumor zahvaća trbušna tkiva / Tumor infiltrates abdominal tissues
T3a	IIIA	Tumor zahvaća jedno trbušno tkivo / Tumor infiltrates one site of abdominal tissue
T3b	IIIB	Tumor zahvaća više od jednoga trbušnog tkiva / Tumor infiltrates more than one site of abdominal tissue
T4	IVA	Tumor invadira mjehur i/ili crijeva / Tumor invades bladder and/or rectum
M0		Nema udaljenih presadnica / No distant metastasis
M1	IVB	Udaljene presadnice / Distant metastases

paciju trbušnih organa, uzimanje biopata svake sumnjive promjene te ispirak peritoneuma.^{8,9}

S ciljem definiranja potrebe limfadenektomije može se primijeniti intraoperacijska analiza dubine invazije u miometriju.¹⁰

Nepotpuna kirurška procjena stupnja proširenosti bolesti indicira dodatne radiološke pretrage te slobodniju primjenu adjuvantne terapije ili reoperaciju radi njezina ponovnog određivanja.^{11,12}

Adjuvantna radioterapija može se dati samo vaginalnom brahiterapijom, zdjeličnom radioterapijom +/- paraaortalnom radioterapijom ili kombinacijom unutrašnjeg i vanjskog zračenja.

Kod vaginalne brahiterapije ordinira se doza na površini vagine ili u dubini od 0,5 cm od površine, a doza ovisi o dozi radioterapije vanjskim snopom te brzini doze ordinirane brahiterapije.¹³

Nakon histerektomije ciljni bi volumen trebao biti ograničen na gornji dio vagine, a doza se ordinira na površinu vagine (vaginalnu zaraslicu) ili na udaljenost od 0,5 cm od površine.¹³

Kad se brahiterapija rabi radi dodatnog učinka (*boost*) nakon vanjske radioterapije, obično se daju 4–6 Gy 2–3x brahiterapijom visoke brzine doze (HDR) ili 30 Gy brahiterapijom niske brzine doze (LDR) bilo kao 30 Gy 1x ili 15 Gy 2x na vaginalnu zaraslicu.¹³

Kad se primjenjuje samo vaginalna brahiterapija, primjenjuje se HDR 7 Gy 3x na dubini od 0,5 cm od površine vagine ili 6 Gy 5x na vaginalnu površinu ili LDR do 60 Gy (u 2 insercije po 15 Gy) na vaginalnu zaraslicu.¹³

Radioterapiju vanjskim snopom valja planirati uz pomoć CT simulatora, konformalno, 3D tehnikom.¹³

Ciljni volumen trebao bi obuhvaćati ilijačne limfne čvorove, parametrije, gornji dio vagine i paravaginalnog tkiva te presakralne limfne čvorove kod zahvaćenog vrata maternice.¹³

Primijenjena doza zdjelične radioterapije trebala bi biti 45–50 Gy/25–28 frakcija.¹³

Primarno liječenje

Bolest ograničena na maternicu (FIGO-stadiji I-II)

Primarno liječenje bolesnica s ograničenom bolesti jest kirurško liječenje.

U liječenju bolesnica sa stadijem IA može se izostaviti zdjelična i paraaortalna limfadenektomija.

U stadiju IB i II mora se napraviti zdjelična limfadenektomija s paraaortalnom limfadenektomijom ili bez nje.¹³

Kod postojanja medicinskih kontraindikacija za kirurški zahvat moguće opcije liječenja jesu primjena hormonske terapije te zdjelične i intrakavitarnе radioterapije.¹⁴

Bolest proširena izvan maternice (FIGO-stadiji III-IV)

Kirurško liječenje preporučuje se kad god je moguće postići potpuno odstranjenje tumora, ali i kao »debulking« kirurški zahvat.^{15,16}

Neoperabilnu zdjeličnu bolest treba liječiti radioterapijom i (kemo)brahiterapijom te naknadno reevaluirati u smislu procjene operabilnosti.¹⁷

Kod diseminirane bolesti treba, u palijaciji, razmotriti korist ekstenzivnoga kirurškog zahvata, ali samo kod pacijentica dobrog općeg stanja.

Adjuvantno liječenje

Osnovna pretpostavka adjuvantnog liječenja jest prikladna kirurška procjena stupnja proširenosti bolesti.

Odluka o primjeni i izbor oblika adjuvantne terapije temelje se na procjeni rizika od povrata bolesti.

Prema rizičnim čimbenicima za povrat bolesti stadij I dijelimo u tri rizične kategorije:

- bolest niskog rizika: stadij IA gradusa 1 i 2 endometrioidnog tipa,
- bolest srednjeg rizika: stadij IA gradusa 3 endometrioidnog tipa i stadij IB gradusa 1 i 2 endometrioidnog tipa,
- bolest visokog rizika: stadij IB gradusa 3 endometrioidnog tipa i bilo koji stadij neendometrioidne histologije (svjetlostanični, papilarni serozni karcinom).

Ostali rizični čimbenici za povrat bolesti jesu dob pacijentice (visokorizični čimbenik je dob iznad 60 godina), prisutnost LVI, veličina tumora (tumor veći od 2 cm) te zahvaćenost donjeg uterineg segmenta.¹⁷

Osim navedenih čimbenika rizika, za odluku o primjeni adjuvantnog liječenja u stadiju I izuzetno je važno poznavanje statusa limfnih čvorova; dakle, ako je status limfnih čvorova nepoznat, slijedi slobodnija primjena adjuvantne terapije, ali ako postoji histološka potvrda negativnih limfnih čvorova (N0), tada su ipak navedeni čimbenici rizika manjeg značenja i moguće je izbjeći adjuvantno liječenje.¹⁷

U stadiju I bolesnice s rakom endometrija niskog rizika najčešće se samo prate, a može se primijeniti i adjuvantna vaginalna brahiterapija ako su prisutni ostali čimbenici rizika.¹⁷

Adjuvantna radioterapija primjenjuje se najčešće u liječenju srednje i visoko rizične bolesti, iako je i kliničko praćenje opcija kod endometrioidne histologije.

Adjuvantna radioterapija može se ordinirati samo vaginalnom brahiterapijom ili radioterapijom vanjskim snopom ili kombinacijom obaju modaliteta liječenja.¹³

U stadiju II primjenjuje se adjuvantna zdjelična i vaginalna radioterapija, a primjenu adjuvantne kemoterapije treba razmotriti kod bolesti gradusa 3, prisutne LVI i invazije u

miometriju više od polovine debljine. Predoperativno zračenje zdjelice i brahiterapija mogu se primijeniti u slučaju zahvaćanja vrata maternice.¹⁸

Bolesnice sa stadijima bolesti III i IV trebaju individualizirani pristup, najčešće multimodalni.¹⁹ Osnova njihova liječenja je primjena kemoterapije (cisplatina/doksorubicin, cisplatina/doksorubicin/paklitaksel), iako kod stadija III vrijedi ordinirati neoadjuvantnu, primarnu ili adjuvantnu radioterapiju usmjerenu na tumor.^{13,19}

Liječenje recidivirajuće/metastatske bolesti

Zahtijeva individualizirani pristup svakoj pojedinoj bolesnici uzimajući u obzir dob, opće stanje, komorbiditete, stupanj proširenosti bolesti (udaljene presadnice/lokalni recidiv), prije primijenjenu terapiju te vrijeme proteklo od adjuvantnog liječenja, odnosno od same operacije.

Lokoregionalni recidiv na području koje nije prethodno zračeno, bez postojanja udaljenih presadnica, liječi se kompletnom radioterapijom. U obzir također dolazi neki od radikalnih kirurških zahvata u zdjelici (npr. prednja, stražnja ili totalna zdjelična egzenteracija).

Recidiv na mjestu prethodno liječenom vanjskom radioterapijom liječi se preferencijalno kirurški ako je promjena resektabilna i nema sistemske diseminacije.²⁰

Ako je promjena neresektabilna ili ako su uz lokalni recidiv prisutne i udaljene presadnice, u obzir dolaze liječenje hormonskom terapijom ili kemoterapijom.^{21,22}

Recidiv bolesti nakon ordinirane brahiterapije liječi se kirurškom eksploracijom; u slučaju bolesti ograničene na vaginu ili zahvaćanja samo zdjeličnih limfnih čvorova ordinira se radioterapija s brahiterapijom ili bez nje, s kemoterapijom ili bez nje. U obzir dolazi neki od radikalnih kirurških zahvata u zdjelici (npr. prednja, stražnja ili totalna zdjelična egzenteracija).¹³

Metastatska bolest liječi se kemoterapijom (cisplatina/doksorubicin/paklitaksel, cisplatina/doksorubicin), hormonskom terapijom (megestrol acetat, aromatazni inhibitori, tamoksifen) i simptomatsko-potpornim metodama.^{23–25}

U monoterapiji rabe se cisplatina, karboplatina, doksorubicin, paklitaksel.²⁶

Liječenje neendometrioidnog raka maternice

Primarno je liječenje kirurški zahvat s kompletnom kirurškom procjenom stupnja proširenosti bolesti.

Neovisni prognostički čimbenici jesu kirurškopatološki stadij, dob, prisutnost LVI.

Adjuvantno liječenje trebalo bi biti strogo individualizirano.²⁷

Iz prognostički općenito loše skupine izdvajaju se bolesnice sa stadijem bolesti IA bez invazije u miometriju koje se mogu samo pratiti, dok kod stadija IA sa zahvaćanjem miometrija i IB, nakon kirurškog zahvata, a ovisno o ostalim čimbenicima rizika obvezno slijedi neki od oblika adjuvantne terapije: radioterapija, kemoterapija ili njihova kombinacija.²⁸

Za bolesnice viših stadija bolesti (II, III i IV) osnova je liječenja kemoterapija s ciljanom radioterapijom ili bez nje. Kod papilarnoga seroznog karcinoma endometrija savjetuje se kombinacija derivata platine i taksana, a u liječenju karcinosarkoma kombinacija ifosfamida i paklitaksela.^{29,30}

Liječenje sarkoma maternice

Kod primarno operabilnih tumora savjetuje se napraviti TAH BSO, a limfadenektomija se ne preporučuje zbog niske učestalosti presadnica u limfnim čvorovima.¹³

Rizični su čimbenici tumor veći od 5 cm, više od 10 mitotičkih vidnih polja velikog povećanja, vaskularna invazija, dob veća od 50 godina.²¹

Inicijalno neoperabilne bolesnice liječe se radioterapijom zdjelice s brahiradioterapijom ili bez nje ili kemoterapijom ili hormonskom terapijom (samo kod endometralnoga stromalnog sarkoma).²¹

U liječenju endometralnoga stromalnog sarkoma stadija I savjetuje se praćenje ili adjuvantna hormonska terapija (megestrol acetat).^{13,31}

U adjuvantnoj terapiji stadija II, III i IVA savjetuje se hormonska terapija i/ili radioterapija, zbog visokog rizika od relapsa bolesti u zdjelicu; primjena radioterapije kod endometralnoga stromalnog sarkoma smanjuje stopu lokalnog recidiva, no ima ograničen učinak na preživljenje.³²

Stadij IVB liječi se hormonskom terapijom i palijativnom radioterapijom.³³

Leiomijsarkom i nediferencirani sarkomi stadija I prate se nakon operacije.¹³

Kao adjuvantnu terapiju u stadiju II i III potrebno je razmotriti radioterapiju s kemoterapijom ili bez nje.¹³

Radioterapija kod leiomijsarkoma smanjuje vjerojatnost lokalnog recidiva.³⁴

Stadij IV liječi se kemoterapijom; u slučaju solitarnih presadnica u plućima i jetri treba razmotriti mogućnost metastazektomije.

Aktivni citostatici u liječenju leiomijsarkoma u monoterapiji su doksorubicin, ifosfamid i gemcitabin.³⁵

Najbolju stopu odgovora u liječenju metastatskog leiomijsarkoma daje kombinacija gemcitabina i docetaksela;³⁶ druga je opcija kemoterapija temeljena na doksorubicinu.³⁷

Praćenje pacijentica nakon završenog liječenja

Opći klinički pregled s ginekološkim pregledom radi se svaka 3 mjeseca tijekom prve 2 godine praćenja, potom svakih 6 mjeseci do 5. godine praćenja.

Vaginalna citologija radi se jedanput na godinu.

Ostale dijagnostičke procedure rade se prema kliničkoj indikaciji.

LITERATURA

1. Preuzeto sa: <http://www.hzjz.hr/rak/novo.htm> 12.04.2013.
2. Preuzeto sa: <http://www.hzjz.hr/rak/bilten2010/tablicaB30-2010.pdf>
3. McKenney JK, Longacre TA. Low-grade endometrial adenocarcinoma: a diagnostic algorithm for distinguishing atypical endometrial hyperplasia and other benign (and malignant) mimics. *Adv Anat Pathol* 2009; 16(1):1–22.
4. Takeshima N, Nishida H, Tabata T i sur. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol* 2001;82(3):470–3.
5. Jemal A, Siegel R, Xu J i sur. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60(5):277–300.
6. Preuzeto sa: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2012/Endometrium_I2protocol.pdf
7. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009;105:103–4.
8. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA i sur. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109(1):11–8.
9. Mariani A, Dowdy SC, Podratz KC i sur. New surgical staging of endometrial cancer: 20 years later. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105(2):110–1.
10. Kumar S, Medeiros F, Dowdy SC i sur. A prospective assessment of the reliability of frozen section to direct intraoperative decision making in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012;127(3):525–31.
11. Akin O, Mironov S, Pandit-Taskar N i sur. Imaging of uterine cancer. *Radiol Clin North Am* 2007;45(1):167–82.

12. Milam MR, Java J, Walker JL i sur. Nodal metastasis risk in endometrioid endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2012;119:286–92.
13. Preuzeto sa: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf
14. Coon D, Beriwal S, Heron DE i sur. High-dose-rate Rotte »Y« applicator brachytherapy for definitive treatment of medically inoperable endometrial cancer: 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(3):779–83.
15. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2010;118(1):14–8.
16. Lambrou NC, Gómez-Marín O, Mirhashemi R i sur. Optimal surgical cytoreduction in patients with Stage III and Stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival. *Gynecol Oncol* 2004;93(3):653–8.
17. Colombo N, Preti E, Landoni F i sur. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22(6):35–9.
18. Fishman DA, Roberts KB, Chambers JT i sur. Radiation therapy as exclusive treatment for medically inoperable patients with stage I and II endometrioid carcinoma with endometrium. *Gynecol Oncol* 1996;61(2):189–96.
19. Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK i sur. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2009;112(3):543–52.
20. Fleisch MC, Pantke P, Beckmann MW i sur. Predictors for long-term survival after interdisciplinary salvage surgery for advanced or recurrent gynecologic cancers. *J Surg Oncol* 2007;95(6):476–84.
21. Kauppila A. Oestrogen and progestin receptors as prognostic indicators in endometrial cancer. A review of the literature. *Acta Oncol.* 1989;28(4):561–6.
22. Ray M, Fleming G. Management of advanced-stage and recurrent endometrial cancer. *Semin Oncol* 2009;36(2):145–54.
23. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D i sur. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004;22(11):2159–66.
24. Quinn MA, Campbell JJ. Tamoxifen therapy in advanced/recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989;32(1):1–3.
25. Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P i sur. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92(1):10–4.
26. Dellinger TH, Monk BJ. Systemic therapy for recurrent endometrial cancer: a review of North American trials. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9(7):905–16.
27. Vandenput I, Trovik J, Vergote I i sur. The role of adjuvant chemotherapy in surgical stages I-II serous and clear cell carcinomas and carcinosarcoma of the endometrium: a collaborative study. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(2):332–6.
28. Havrilesky LJ, Secord AA, Bae-Jump V i sur. Outcomes in surgical stage I uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;105(3):677–82.
29. Fader AN, Nagel C, Axtell AE i sur. Stage II uterine papillary serous carcinoma: Carboplatin/paclitaxel chemotherapy improves recurrence and survival outcomes. *Gynecol Oncol* 2009;112(3):558–62.
30. Homesley HD, Filiaci V, Markman M i sur. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25(5):526–31.
31. Zagouri F, Dimopoulos AM, Fotiou S i sur. Treatment of early uterine sarcomas: disentangling adjuvant modalities. *World Journ Surg Oncol* 2009;7:38.
32. Weitmann HD, Knocke TH, Kucera H i sur. Radiation therapy in the treatment of endometrial stromal sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(3):739–48.
33. Bejrnsstein-Mohlo R, Grisaro D, Soyfer V i sur. Metastatic uterine LMS a single institution experience. *Int J Gynecol Cancer* 2012;20:255–60.
34. Sarcoma Meta-analysis Collaboration (SMAC). Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001419.
35. Look KY, Sandler A, Blessing JA i sur. Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. *Gynecol Oncol* 2004;92(2):644–7.
36. Hensley ML, Blessing JA, Mannel R i sur. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol Oncol* 2008;109(3):329–34.
37. Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M i sur. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 2009;10(12):1188–98.

